

Zaburzenia psychiczne w nieswoistych zapaleniach jelit – współistniejące zaburzenia psychiczne i mechanizmy biologiczne

Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases – psychiatric comorbidity and biological underpinnings

Jarosław Nowakowski¹, Adrian A. Chrobak², Dominika Dudek³

¹Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

²Katedra Psychiatrii UJ CM

³Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

Summary

Inflammatory bowel disease is a group of chronic medical conditions comprising Crohn's disease and ulcerative colitis that involves increased frequency of mental disorders. The most common psychiatric disorders in inflammatory bowel disease are depression and anxiety, however, some epidemiologic and biological evidence suggest that other disorders like bipolar disorder occur more often. Biological mechanisms concerning both inflammatory bowel disease and depression or anxiety explain susceptibility to developing mental disorders in inflammatory bowel disease. Interactions of brain gut-axis, immunological disturbances, oxidative stress and vagus nerve dysfunction play a role in pathophysiology of inflammatory bowel disease and mental disorders as well. Significance of these factors was covered in this paper. Psychiatric comorbidity in IBD may affect course of intestinal disease. It can increase frequency and severity of relapses and hinder the treatment so knowledge about relationship between IBD and mental health appears to be vital for proper management of patients with inflammatory bowel disease.

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, zaburzenia depresyjne, nerw błędny

Key words: inflammatory bowel disease, depressive disorders, vagus nerve

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zaliczają się do grupy nieswoistych zapaleń jelit (NZJ), będących przewlekłymi schorzeniami o nieznanej etiologii. Uciążliwe objawy, takie jak bóle brzucha, biegunki, krwawienia z przewodu pokarmowego, utrata masy ciała i zmęczenie oraz przebieg charakteryzujący się okresami zaostrzeń i remisji, stanowią poważne obciążenie dla chorego. Wśród pacjentów z NZJ częściej występują zaburzenia psychiczne [1], których obecność rzutuje na przebieg choroby w wielu aspektach omówionych w tej pracy. Stan psychiczny osób z NZJ ulega pogorszeniu podczas nawrotów, ich częstość zaś wzrasta w przypadku współwystępowania zaburzeń psychicznych [1]. Jako że największa zapadalność na NZJ przypada na okres późnej adolescencji–wczesnej dorosłości, choroby te w sposób nieunikniony wpływają na wszystkie płaszczyzny funkcjonowania człowieka, negatywnie odbijając się na ogólnym dobrostanie, aktywności społecznej, obrazie własnego ciała i życiu seksualnym [2]. Mimo częstszego współwystępowania zaburzeń psychicznych w NZJ, pacjenci nie są rutynowo poddawani badaniom przesiewowym mającym na celu wykrycie ich objawów, w związku z czym zaburzenia te nie są leczone. Nieprzewidywalny charakter choroby, objawy pozajelitowe oraz konieczność leczenia chirurgicznego, w tym m.in. wyłanianie stomii, a także leczenie immunosupresyjne i jego powikłania należą do głównych czynników obciążających pacjentów z NZJ [3]. Schorzenia te wiążą się z obniżoną jakością życia związaną ze stanem zdrowia (Health Related Quality of Life – HRQL), niezdolnością do pracy oraz przewlekłym zmęczeniem [4]. Te dwa ostatnie czynniki występują częściej w przypadku współistnienia zaburzeń nastroju [5]. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego epidemiologii zaburzeń psychicznych wśród pacjentów z NZJ oraz leżących u ich podłoża mechanizmów biologicznych.

Zaburzenia psychiczne współwystępujące z NZJ

Jakkolwiek już przed wieloma laty analizowano NZJ z punktu widzenia psychiatrii, dopiero ostatnie dwie dekady zaowocowały zakrojonymi na szeroką skalę badaniami zdrowia psychicznego pacjentów z ChLC i WZJG. Jednak wiele z nich, zwłaszcza tych starszych, posiada liczne usterki metodologiczne takie jak brak gruntownego badania psychiatrycznego lub mała grupa badanych [2]. Z prac epidemiologicznych wynika, że najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi w NZJ są depresja i lęk. Według The Manitoba IBD Cohort Study, współczynnik chorobowości dla depresji w przypadku NZJ sięga 27% (12% w grupie kontrolnej) [6], zaś 20% według Panara i wsp. [7]. W badaniach europejskich uzyskiwane były niższe odsetki [7]. Ogólnie współczynnik chorobowości dla depresji wśród pacjentów z NZJ zawiera się w granicach 15–30% [7]. Częstość występowania lęku jest jeszcze wyższa [8], osiąga 29–35% podczas remisji i nawet 80% w przypadku zaostrzeń [9]. Dane dotyczące częstości występowania lęku w NZJ są jednak w dużej mierze mniej dokładne. Niższa częstość występowania depresji w NZJ w badaniach z Niemiec i z Francji oraz mniej precyzyjne szacunki dotyczące lęku w NZJ mogą wynikać

ze stosowania Szpitalnej Skali Lęku i Depresji, która nie jest już uznawana za odpowiednie narzędzie do różnicowania depresji i lęku [7]. Analiza psychiatrycznej współchorobowości w NZJ dokonana przez autorów The Manitoba IBD Cohort Study jest jedną z najbardziej wiarygodnych, jako że do oceny pacjentów wykorzystano ustrukturuwany wywiad psychiatryczny, w przeciwieństwie do pozostałych badań. Część danych mogła jednak zostać utracona ze względu na brak rozróżnienia między ChLC a WZJG. Różnice w manifestacjach obu podtypów NZJ potencjalnie przekładają się na różnice w obciążeniu psychiatrycznym. Niemniej jednak inne badania, w których traktowano oddzielnie obie formy NZJ, nie wykazały znaczących różnic w częstości depresji i lęku między ChLC a WZJG [1]. Wprawdzie nie ma wątpliwości co do podwyższonej częstości występowania depresji i lęku wśród pacjentów NZJ w stosunku do populacji ogólnej, wciąż nie jest jednak pewne, czy nie wynika to z samego faktu, że NZJ są chorobami przewlekłymi. Częstość depresji jest podobna zarówno w NZJ, jak i w innych chorobach przewlekłych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca i niewydolność serca [1], jednak przedstawione w dalszej części czynniki tłumaczą, dlaczego pacjentów z NZJ należy uznać za szczególnie podatnych na rozwinięcie lęku lub depresji.

Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka rozwinięcia się depresji lub lęku w NZJ. Mimo że chorobowość dotycząca obu zaburzeń psychicznych jest podobna w ChLC i WZJG, wykryto odmienności w charakterze i sile oddziaływania czynników ryzyka w poszczególnych typach NZJ. Z rozpoznaniem depresji w NZJ niezależnie związane są: płeć żeńska, aktywna choroba oraz agresywny charakter choroby jelit (zdefiniowany przez Panara i wsp. jako konieczność leczenia biologicznego, obecność przetok w historii choroby, zmiany okołoodbytnicze lub interwencje chirurgiczne wymuszone przebiegiem NZJ) [7]. Agresywny charakter choroby jelit poprzedza wystąpienie depresji u 16% osób z ChLC i 11% osób z WZJG w okresie pięciu lat, co nie jest bez znaczenia w obliczu konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych u 2/3 pacjentów z ChLC i 1/3 pacjentów z WZJG [8]. Z drugiej strony samo występowanie depresji poprzedzającej zachorowanie na ChLC (lecz nie na WZJG) zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu. Ponadto obecność lęku lub depresji zwiększa ryzyko konieczności stosowania glikokortykosteroidów w WZJG oraz leków immunomodulujących, anty-TNF α i glikokortykosteroidów u pacjentów z ChLC [10]. Objawy lęku lub depresji występują najczęściej, gdy choroba jest aktywna, a zatem podczas pierwszego epizodu i w kolejnych zaostrzeniach [11]. Zarówno w pediatricznej, jak i geriatrycznej populacji pacjentów z ChLC wykazano związek między współwystępowaniem depresji a zwiększoną aktywnością choroby [12], ustalono też, że wartość odczynu Biernackiego i dobową dawkę glikokortykosteroidów są silnymi predyktorami wystąpienia depresji w NZJ [13]. Negatywny wpływ depresji na przebieg NZJ jawi się jako tym większy, gdy weźmie się pod uwagę fakt, że jej współistnienie z NZJ koreluje z bardziej agresywnym fenotypem choroby jelit, zwiększonym ryzykiem jej nawrotu oraz krótszymi okresami remisji [1]. Depresja może też rzutować na efekty leczenia biologicznego, bowiem odnotowano wzrost ryzyka niepowodzenia terapii infliksymabem (nieosiągnięcie remisji oraz konieczność powtórnego leczenia) w przypadku współwystępowania depresji z NZJ [14].

Mimo solidnych dowodów świadczących o wpływie depresji na pogarszanie przebiegu NZJ nie wiadomo, jak lęk i depresja wpływają na ryzyko rozwinięcia się zapaleń jelit. Na rolę tych zaburzeń psychicznych jako dodatkowych czynników zwiększających ryzyko zapadnięcia na NZJ wskazuje duże badanie retrospektywne, z którego wynika, że zarówno lęk, jak i depresja istotnie częściej poprzedzają rozwinięcie się WZJG (lecz nie ChLC), a siła wzajemnego powiązania między tymi rozpoznaniem jest najwyższa, jeśli wspomniane zaburzenia występują do roku przed diagnozą WZJG (choć według tego badania powiązanie występuje do 5 lat wstecz) [15]. W zgodzie z tymi ustaleniami pozostają rezultaty The Manitoba IBD Cohort Study, zgodnie z którymi diagnoza NZJ stawiana jest w młodszym wieku, a objawy jelitowe występują wcześniej u pacjentów z depresją lub lękiem, zaś blisko 2/3 pacjentów z lękiem i ponad połowa pacjentów z depresją doświadcza pierwszego epizodu wspomnianych zaburzeń psychicznych na dwa lata przed rozpoznaniem NZJ [6]. Pomimo tych obserwacji nadal potrzeba więcej badań, by stwierdzić, czy depresja lub lęk są czynnikami ryzyka rozwoju NZJ.

Badania nad obciążeniami psychiatrycznymi w NZJ najczęściej skupiają się na depresji i lęku, w związku z czym niewiele uwagi poświęca się innym zaburzeniom. W przeciwieństwie do innych badań, nie czyniących rozróżnienia między jednostkami nozologicznymi, The Manitoba IBD Cohort Study badało pacjentów także w kierunku zespołu lęku napadowego, zespołu lęku uogólnionego i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, otrzymawszy większą niż w populacji bez NZJ chorobowość na poziomie, odpowiednio dla powyższych zaburzeń, 8%, 13,4% i 2,8% [6]. Mniejszą niż w populacji ogólnej chorobowość odnotowano natomiast w przypadku fobii społecznej i choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [6]. Inne rezultaty otrzymał Eaton i wsp. – zdaniem tych badaczy ChLC, wraz z grupą innych zaburzeń, w których procesy immunologiczne odgrywają kluczową rolę, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby afektywnej dwubiegunowej [16]. Kwestię współwystępowania NZJ i ChAD dotychczas pomijano niemal zupełnie, opublikowano tylko kilka opisów przypadków ChAD towarzyszących chorobie Leśniowskiego-Crohna [17]. Potencjalne związki między tymi dwiema chorobami omówiono w dalszej części niniejszej pracy.

Depresja jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka samobójstw. Mimo że należy ona do dwóch najczęściej występujących zaburzeń psychicznych w NZJ, zebrano dotychczas niewiele danych związanych z tematyką samobójstw w tej grupie pacjentów. Prace wykazały zwiększoną częstość występowania myśli i czynów samobójczych [18], np. 13% z 69 pacjentów z ChLC ankietowanych podczas jednego z badań potwierdziło, że ma myśli samobójcze ze względu na obecne u nich NZJ [19].

Mechanizmy biologiczne. Interakcje osi mózgowo-jelitowej

Mimo że znaczna część badań wykryła jedynie związki statystyczne, nie potwierdzając przy tym istnienia zależności przyczynowo-skutkowych, wciąż przybywa dowodów na wzajemne oddziaływanie depresji i stanu zapalnego w jelitach. ChLC i WZJG są obecnie postrzegane jako uwarunkowane wieloma czynnikami choroby o złożonej patogenezie, w której rolę odgrywają nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego, z przetrwałym stanem zapalnym i zaburzeniami równowagi cyto-

kin na rzecz tych prozapalnych, zjawiska autoimmunizacyjne, upośledzenie szlaków przeciwzapalnych, interakcje organizmu z florą bakteryjną jelit oraz zaburzenia osi mózgowo-jelitowej. Mechanizmy prowadzące do rozwoju depresji nakładają się z tymi kluczowymi w patogenezie NZJ.

W ciągu dwóch minionych dekad intensywnie badano zapalne tło depresji. Ostatnie prace sugerują, że depresja wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym i że towarzyszy jej zachwianie równowagi między pro- i przeciwzapalnymi cytokinami na rzecz tych pierwszych [20]. Odnotowano podwyższone stężenia wielu cytokin prozapalnych w depresji, a zwłaszcza TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-1RA, sIL-2, IL-6, sIL-6R, IL-17, IL-22 i IL-23 [21]. Eksperymenty potwierdzają, że to głównie TNF- α i IL-1 β odpowiadają za indukowanie tzw. sickness behavior, grupy objawów podobnych do tych charakteryzujących depresję, znanych każdemu, kto przechodził ostrą infekcję wirusową czy bakteryjną [22]. Zdolność do wywołania depresji przez INF- α jest dobrze udokumentowana, bowiem 21% do 58% pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych tym związkiem doświadcza objawów depresyjnych [23]. Obniżony poziom przeciwzapalnych cytokin, IL-10 i TGF- β to kolejny przejaw rozregulowania immunologicznego u osób z depresją [21]. Ponadto wśród tych pacjentów zaobserwowano zwiększoną produkcję dodatnich białek ostrej fazy (acute phase proteins – APPs), w tym haptoglobiny i CRP, wraz z obniżoną produkcją ujemnych białek ostrej fazy, takich jak albumina, transferyna i α (1)-antytrypsyna [21, 24], jak również zwiększone poziomy składowych dopełniacza C3c i C4, immunoglobulin M oraz G [21]. Podobne zaburzenia cytokinowe wraz z takim samym profilem białek ostrej fazy cechują pacjentów z NZJ [21]. Patologia w układzie odpornościowym, z jaką nieuchronnie wiąże się WZJG i ChLC, tworzy środowisko cytokinowe torujące drogę do rozwoju depresji. Na kluczową rolę TNF- α w NZJ i współistniejącej depresji może wskazywać efektywność preparatów z grupy antagonistów TNF- α w łagodzeniu tak objawów jelitowych, jak i depresyjnych [24, 25]. Podwyższenie poziomu IL-17, typowe dla stanu zapalnego w ChLC [26], zostało też wykryte u pacjentów po zawale serca, u których później rozwinęła się depresja [27]. Obniżone stężenie cynku, mikroelementu zaliczanego do ujemnych wskaźników ostrej fazy, charakteryzuje zarówno depresję [28], jak i NZJ [21]. Hipocynkemia w NZJ może wynikać nie tylko z przewlekłego stanu zapalnego, ale też niedożywienia i upośledzonego wchłaniania, czyniąc osoby z NZJ bardziej podatne na depresję. Wykazano, że zmniejszona podaż cynku wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na depresję [29].

Upośledzenie bariery jelitowej stanowi istotny aspekt patogenyzy NZJ, który może również wpływać na zwiększanie podatności na depresję. Wzrost przepuszczalności jelitowej w NZJ prowadzi do okresowej endotoksemii, skutkującej podniesieniem poziomu lipopolisacharydu (LPS) i białka wiążącego lipopolisacharyd (LPS-binding protein) [30, 31]. Zarówno obwodowe, jak i domózgowe podanie LPS myszom wiedzie do zwiększenia stężeń prozapalnych cytokin, pojawienia się tzw. sickness behavior, a nawet do rozwinienia się depresji w przypadku przedłużenia podaży LPS [21, 22]. Odbiegające od normy stężenia LPS, wraz z innymi markerami translokacji bakteryjnej, takimi jak podniesione poziomy przeciwciał IgA i IgM przeciwko LPS, zostały wykryte również u pacjentów z depresją [21]. Zważając na możliwość wyindukowania objawów

depresyjnych przez szlak zależny od LPS [32, 33], przewlekłą ekspozycję na antygeny mikrobiomu jelitowego, mającą miejsce w NZJ, należy uwzględnić w poszukiwaniu czynników odpowiedzialnych za zwiększoną częstość depresji u cierpiących na NZJ.

Z badań płyną także pierwsze przesłanki sugerujące związek między zapaleniami jelit a chorobą afektywną dwubiegunową. Jedna z prac wykazała obecność zwiększonego stężenia markera ułatwiającego rozpoznanie ChLC, przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), we krwi pacjentów z ChAD [34]. Wyniki te świadczą o zwiększonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom ze światła jelita [34], co z kolei wpisuje się w ustalenia poczynione przez Eatona i wsp., którzy wykazali istnienie związku między ChLC a zwiększoną zapadalnością na ChAD [16]. Rolę zaburzeń funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej oraz nadmiernej odpowiedzi przeciwko antygenom jelitowym podkreślają ostatnie doniesienia dotyczące patogenyzy schizofrenii [35], jednak nie zgromadzono dotychczas danych sugerujących zwiększoną częstość schizofrenii wśród pacjentów z NZJ [36].

Kolejny patomechanizm wspólny dla depresji i NZJ stanowi powstawanie stresu oksydacyjnego spowodowanego wolnymi rodnikami tlenowymi i azotowymi (oxidative and nitrosative stress – O&NS). Według ostatnich badań istnieje związek między O&NS a zaburzeniem równowagi na rzecz czynników prozapalnych w jelicie [21]. Dowodów dostarczają modele zwierzęce – niedobór enzymów uczestniczących w neutralizowaniu wolnych rodników prowadzi do rozwinięcia się objawów podobnych do tych właściwych zapaleniom jelit [37]. Podaż czynników utleniających u zwierząt ze sprawnymi enzymami również może wywołać takie objawy [37]. Odkrycia te są spójne z rezultatami prac, w których opisano zmniejszenie stężenia antyoksydantów we krwi pacjentów z NZJ [21]. Podobnych obserwacji dokonano w przypadku osób z depresją [21]. Uwzględniając obecność znaczącego wzrostu O&NS towarzyszącego zaburzeniom nastroju [20, 21, 33], nie można wykluczyć, że O&NS uczestniczący w rozwoju NZJ, sprzyja ostatecznie pojawieniu się depresji. Produkcja reaktywnych form tlenu i azotu może też być jednym ze zjawisk stanowiących pomost między procesami autoimmunizacyjnymi toczącymi się w NZJ i depresji [21], jako że reaktywne formy tlenu są zdolne do modyfikacji epitopów białkowych, które następnie stają się celem odpowiedzi autoimmunologicznej [20].

Wpływ NZJ na stan psychiczny chorych może też być wywierany poprzez oddziaływanie na układ serotoninericzny. Cytokiny prozapalne, szczególnie IFN- γ , indukują dioksygenazę 2,3-indoloaminową (IDO), pierwszy enzym rozkładający tryptofan w szlaku kynureninowym, którego działanie prowadzi do powstawania takich metabolitów jak kynurenina, kwas kynureninowy i kwas chinolinowy. Niedobór tryptofanu skutkuje obniżeniem dostępności serotoniny oraz pojawieniem się neurotoksycznych katabolitów tryptofanu, co może sprzyjać powstawaniu depresji i lęku [21, 38]. Nadekspresję IDO i zwiększony poziom produktów degradacji tryptofanu [21], wraz ze zmniejszonym poziomem tryptofanu w osoczu, odnotowano u pacjentów z NZJ (spośród wszystkich podstawowych aminokwasów zmniejszony był tylko poziom tryptofanu i histydyny) [39]. W przypadku ChLC stwierdzono również, że stężenia katabolitów tryptofanu ze szlaku kynureninowego korelują z aktywnością choroby [21]; podobne wyniki uzyskano w badaniach przy użyciu modeli zwierzęcych

[17]. Przewlekły niedobór tryptofanu i nadprodukcja kynureniny oraz pokrewnych jej związków spowodowane procesami wiodącymi do zaostrzenia NZJ mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka depresji i lęku u pacjentów z NZJ.

Z drugiej strony, same zaburzenia psychiczne potencjalnie wywierają wpływ na wzrost ryzyka rzutu choroby, co może być realizowane poprzez ich negatywne oddziaływanie na przewodnictwo cholinergiczne nerwu błędnego [40]. Badania ukazują wzajemne interakcje między depresją, napięciem nerwu błędnego oraz zapaleniem jelit. Eferentne włókna nerwu błędnego odpowiadają za odruch przeciwzapalny, uczestnicząc w kontroli homeostazy immunologicznej jelita [40]. Eksperymenty na zwierzętach dostarczają informacji na temat roli dysfunkcji części układu przywspółczulnego w depresji towarzyszącej NZJ. Upośledzenie przewodnictwa parasympatycznego zaostrza objawy zapalenia jelita grubego u myszy, a także czyni je bardziej nań podatnymi [41]. Ponadto indukcja depresji u myszy z utajonym zapaleniem jelita grubego prowadzi do jego reaktywacji [42]. Prace autorstwa Ghia wykazały, że za nawrót przewlekłego zapalenia jelita grubego u myszy w jego doświadczeniach odpowiadał brak transmisji cholinergicznej oraz brak pobudzania podjednostki $\alpha 7$ receptora nikotynowego [42]. Szkodliwy wpływ zmniejszonego przewodnictwa cholinergicznego był zmniejszony u myszy otrzymujących trójcykliczne antydepresanty [42]. Zmniejszone napięcie nerwu błędnego prawdopodobnie współuczestniczy w powstawaniu hiperalgezji u pacjentów z NZJ [43], co pomaga wyjaśnić, dlaczego niektórzy z nich odczuwają bóle brzucha nawet w okresie remisji. Relatywna skuteczność trójcyklicznych antydepresantów w łagodzeniu takich bólów brzucha czyni to wytłumaczenie bardziej wiarygodnym [44]. Pewną rolę mogą odgrywać także jelitowe włókna aferentne nerwu błędnego. Ich zwiększona stymulacja prowadzi do zahamowania przewodnictwa dopaminowego w mózgu, co może wywierać wpływ na rozwijanie się objawów depresji [45]. Takie przewlekłe drażnienie to potencjalny skutek stanu zapalnego w NZJ.

Podsumowanie

Zwiększona częstość występowania depresji i lęku w NZJ wynika ze złożonych interakcji między procesem zapalnym toczącym się w jelitach oraz zaburzeniami immunologicznymi a mózgiem. Jakkolwiek chorobom przewlekłym zazwyczaj towarzyszy zwiększone ryzyko depresji i lęku, wzajemnie powiązane zjawiska, takie jak nadmiar czynników prozapalnych, dysfunkcja osi-mózgowo-jelitowej (z istotną rolą nerwu błędnego), zaburzenia równowagi mikrobiomu jelitowego oraz stres oksydacyjny spowodowany wolnymi rodnikami tlenowymi i azotowymi, czynią pacjentów z NZJ szczególnie podatnymi na rozwinięcie się tych zaburzeń psychicznych. Z uwagi na znaczący wpływ zaburzeń psychicznych na przebieg NZJ, w tym częstość zaostrzeń, wyniki leczenia i jakość życia, należy położyć nacisk na ścisłą współpracę gastroenterologów z psychiatrami. Przesiewowe badanie chorych na ChLC i WZJG w kierunku zaburzeń psychicznych powinno stać się częścią rutynowej opieki zapewnianej w przypadku NZJ. Uzyskanie remisji także w zakresie funkcjonowania psychicznego, obok remisji objawów somatycznych, jawi się jako obiecujący punkt końcowy w terapii NZJ [46].

Piśmiennictwo

1. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. *Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management*. Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15(7): 1105–1118.
2. Mikocka-Walus A, Turnbull D, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. *Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: A literature review*. Inflamm. Bowel Dis. 2007; 13(2): 225–234.
3. Bennebroek Evertsz F, Thijssens NAM, Stokkers PCF, Grootenhuis A, Bockting CLH, Nieuwkerk PT. i wsp. *Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need?* J. Crohns Colitis 2012; 6(1): 68–76.
4. Jang BI, Kim KO, Jeon SW. *Predictive factors of impaired quality of life in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease: association with functional gastrointestinal disorders and mood disorders*. J. Clin. Gastroenterol. 2013; 47(4): 38–44.
5. Cohen BL, Zoëga H, Shah SA, Leleiko N, Lidofsky S, Bright R. i wsp. *Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39(8): 811–822.
6. Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfield JM, Clara I, Lix L. i wsp. *The Manitoba IBD cohort study: A population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders*. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103(8): 1989–1997.
7. Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT. i wsp. *The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39(8): 802–810.
8. Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Cai T, Perez RG, Cheng SC, Savova G. i wsp. *Similar risk of depression and anxiety following surgery or hospitalization for Crohn's disease and ulcerative colitis*. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108(4): 594–601.
9. Bannaga A, Selinger C. *Inflammatory bowel disease and anxiety : links, risks, and challenges faced*. Clin. Exp. Gastroenterol. 2015; 8: 111–117.
10. Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Perez RG, Cai T, Cheng SC, Savova G. i wsp. *Psychiatric co-morbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013; 37(4): 445–454.
11. Maconi G, Gridavilla D, Viganò C, Sciurto R, Asthana AK, Furfaro F. i wsp. *Perianal disease is associated with psychiatric co-morbidity in Crohn's disease in remission*. Int. J. Colorectal Dis. 2014; 29: 1285–1290.
12. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. *Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population*. J. Crohns Colitis 2014; 8(2): 113–119.
13. Clark JG, Srinath AI, Youk AO, Kirshner MA, McCarthy FN, Keljo DJ. i wsp. *Predictors of depression in youth with Crohn disease*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014; 58(5): 569–573.
14. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L. i wsp. *The impact of major depressive disorder on the short – and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 22(2): 101–110.
15. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. *Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease*. J. Epidemiol. Community Health 2001; 55(10): 716–720.
16. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. *Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis*. Bipolar Disord. 2010; 12(6): 638–646.

17. Holroyd S, DePaulo J. *Bipolar disorder and Crohn's disease*. J. Clin. Psychiatry 1990; 51(10): 407–409.
18. Carson HJ, Dudley MH, Knight LD, Lingamfelter D. *Psychosocial complications of Crohn's disease and cause of death*. J. Forensic Sci. 2014; 59(2): 568–570.
19. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. *Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease*. Colorectal Dis. 2012; 14(3): 331–335.
20. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S. i wsp. *So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?* BMC Med. 2013; 11: 200.
21. Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. *Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut–brain pathways*. CNS Spectr. 2016; 21(2): 184–198.
22. Dantzer R, Connor JCO, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9(1): 46–56.
23. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. *Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha*. CNS Drugs 2005; 19(2): 105–123.
24. Guloksuz S, Wichers M, Kenis G, Russel MG, Wauters A, Verkerk R. i wsp. *Depressive symptoms in Crohn's disease: relationship with immune activation and tryptophan availability*. PLoS One 2013; 8(3): e60435.
25. Horst S, Chao A, Rosen M, Nohl A, Duley C, Wagnon JH. i wsp. *Treatment with immunosuppressive therapy may improve depressive symptoms in patients with inflammatory bowel disease*. Dig. Dis. Sci. 2014; 60(2): 465–470.
26. Catana CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdas C, Tabaran F, Dumitrascu DL. *Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. World J. Gastroenterol. 2015; 21(19): 5823–5830.
27. Wilkowska A, Piłka M, Rynkiewicz A, Szulc-Wdowczyk J, Trzonkowski P, Landowski J. *Wzrost stężenia cytokin prozapalnych w osoczu pacjentów po zawale mięśnia sercowego a obecność depresji w okresie następnych 6 miesięcy*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(3): 455–464.
28. Siwek M, Szewczyk B, Dudek D, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Młyniec K. i wsp. *Zinc as a marker of affective disorders*. Pharmacol. Rep. 2013; 65(6): 1512–1518.
29. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J. i wsp. *Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: Findings from two Australian cohorts*. J. Affect. Disord. 2014; 166: 249–257.
30. Caradonna L, Amati L, Magrone T, Pellegrino NM, Jirillo E, Caccavo D. *Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance*. J. Endotoxin Res. 2000; 6(3): 205–214.
31. Funderburg NT, Stubblefield Park SR, Sung HC, Hardy G, Clagett B, Ignatz-Hoover J. i wsp. *Circulating CD4+ and CD8+ T cells are activated in inflammatory bowel disease and are associated with plasma markers of inflammation*. Immunology 2013; 140(1): 87–97.
32. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. *Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut*. J. Affect. Disord. 2012; 141: 55–62.
33. Maes M. *The cytokine hypothesis of depression: Inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression*. Neuro Endocrinol. Lett. 2008; 29(3): 287–291.

34. Severance EG, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C. i wsp. *Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2014; 16(3): 230–240.
35. Juchnowicz-Karakuła H, Dzikowski M, Pelczarska A, Dzikowska I, Juchnowicz D. *Znaczenie zaburzenia osi jelitowo-mózgowej i nadwrażliwości na antygeny pokarmowe w etiopatogenezie schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2015 [Epub ahead of print]; DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/45053>.
36. West J, Logan RF, Hubbard RB, Card TR. *Risk of schizophrenia in people with coeliac disease, ulcerative colitis and Crohn's disease: A general population-based study*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23(1): 71–74.
37. Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: An epiphenomenon or the cause?* Dig. Dis. Sci. 2007; 52(9): 2015–2021.
38. Debnath M, Doyle KM, Langan C, McDonald C, Leonard B, Cannon DM. *Recent advances in psychoneuroimmunology: Inflammation in psychiatric disorders*. Transl. Neurosci. 2011; 2(2): 121–137.
39. Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M. i wsp. *Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease*. PLoS One 2012; 7(1): e31131.
40. Matteoli G, Boeckxstaens GE. *The vagal innervation of the gut and immune homeostasis*. Gut 2013; 62(8): 1214–22.
41. Ghia J, Blennerhassett P, Collins SM. *Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression*. J. Clin. Invest. 2008; 118(6): 2209–2218.
42. Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. *Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression*. Gastroenterology 2009; 136(7): 2280–2288.
43. Ciesielczyk K, Thor PJ. *Zaburzenia kontroli nerwowej przewodu pokarmowego i ból trzewny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*. Post. Hig. Med. Dośw. 2013; 67: 304–314.
44. Iskandar HN, Cassell B, Kanuri N, Gyawali CP, Gutierrez A, Dassopoulos T. i wsp. *Tricyclic antidepressants for management of residual symptoms in inflammatory bowel disease*. J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48(5): 423–429.
45. Surowka AD, Krygowska-Wajs A, Ziomber A, Thor P, Chrobak AA, Szczerbowska-Boruchowska M. *Peripheral vagus nerve stimulation significantly affects lipid composition and protein secondary structure within dopamine-related brain regions in rats*. Neuromolecular. Med. 2015; 17(2): 178–191.
46. Barreiro-de Acosta M, Gisbert JP. *Letter: psychological remission – a future endpoint in inflammatory bowel disease?* Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39(12): 1436–1436.

Adres: Adrian Chrobak
Katedra Psychiatrii UJ CM
31-501 Kraków, ul. M. Kopernika 21 A

Otrzymano: 23.02.2016

Zrecenzowano: 22.03.2016

Przyjęto do druku: 29.03.2016